

**SUSTAINED RELEASE CISAPRIDE MINI-TABLET FORMULATION****Publication number:** JP2001507359 (T)**Publication date:** 2001-06-05**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**






**- international:** A61K9/20; A61K9/22; A61K9/48; A61K9/50; A61K9/52;  
A61K31/445; A61K31/4468; A61P1/00; A61K9/20; A61K9/22;  
A61K9/48; A61K9/50; A61K9/52; A61K31/445; A61K31/4468;  
A61P1/00; (IPC1-7): A61K31/4468; A61K9/20; A61P1/00

**- European:** A61K9/48A; A61K9/50M; A61K31/445

**Application number:** JP19980529776T 19971212

**Priority number(s):** IE19970000001 19970103; WO1997IE00084 19971212;  
US19970035027P 19970113

**Also published as:**

 WO9829095 (A2)  
 WO9829095 (A3)  
 HR970715 (A2)  
 EP0951278 (A2)  
 CA2275604 (A1)

more &gt;&gt;

Abstract not available for JP 2001507359 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9829095 (A2)**

A sustained release cisapride oral dosage formulation suitable for once-daily administration comprises a plurality of mini-tablets containing cisapride or a salt thereof with an organic acid and capable of releasing cisapride at different sites along the gastrointestinal tract. The mini-tablets include a proportion of immediate release tablets and a proportion of tablets which release cisapride in response to the pH environment at a given site in the distal regions of the gastrointestinal tract and which include cisapride or a salt thereof embedded in a matrix of hydrophilic polymer, said matrix being coated with a pH dependent polymer, the formulation having a C<sub>max</sub>/C<sub>min</sub> ratio under steady state conditions of 2:1 or less as evidenced by a substantially flat plasma profile in vivo.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-507359

(P2001-507359A)

(43) 公表日 平成13年6月5日 (2001. 6. 5)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

データベース\* (参考)

A 6 1 K 31/4468

A 6 1 K 31/4468

9/20

9/20

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/00

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願平10-529776  
 (86) (22) 出願日 平成9年12月12日 (1997. 12. 12)  
 (85) 翻訳文提出日 平成11年7月2日 (1999. 7. 2)  
 (86) 国際出願番号 P C T / I E 9 7 / 0 0 0 8 4  
 (87) 国際公開番号 W O 9 8 / 2 9 0 9 5  
 (87) 国際公開日 平成10年7月9日 (1998. 7. 9)  
 (31) 優先権主張番号 9 7 0 0 0 1  
 (32) 優先日 平成9年1月3日 (1997. 1. 3)  
 (33) 優先権主張国 アイルランド (I E)  
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 0 3 5 , 0 2 7  
 (32) 優先日 平成9年1月13日 (1997. 1. 13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 エラン コーポレーション ピーエルシー  
 アイルランド国ダブリン 2, リンカー  
 ン・ブレイス, リンカーン・ハウス  
 (72) 発明者 クランシー, モーリス・ジョゼフ・アンソ  
 ニー  
 アイルランド国カウンティ・ウエストミー  
 ス, アスロン, アーバン・ハイツ 58  
 (72) 発明者 カミング, ケネス・アイアン  
 アイルランド国ダブリン 7, フィブスボ  
 ロ, オールド・カブラ・ロード 46  
 (74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 徐放性シサブリドミニ錠剤製剤

## (57) 【要約】

1日1回投与に適する徐放性シサブリド経口投与製剤は、シサブリド又は有機酸とのそれらの塩を含有し、かつシサブリドを胃腸管に沿って異なる部位で放出することが可能である複数のミニ錠剤を含む。これらのミニ錠剤は所定の割合の即時放出錠剤、並びに胃腸管の遠位領域における所定の部位でpH環境に応答してシサブリドを放出し、かつ親水性ポリマーのマトリックスに埋め込まれたシサブリド又はそれらの塩を含む所定の割合の錠剤を含み、このマトリックスはpH依存性ポリマーでコートされ、その製剤は実質的に平坦なin vivoでの血漿プロファイルで立証されるように2:1以下の定常状態条件下でのC<sub>max</sub>/C<sub>min</sub>比を有する。

**【特許請求の範囲】**

1. 1日1回投与に適する徐放性シサプリド経口投与製剤であって、該製剤はシサプリド又は有機酸とのそれらの塩を含有し、かつシサプリドを胃腸管に沿って異なる部位で放出することが可能である複数のミニ錠剤を含み、該ミニ錠剤は所定の割合の即時放出錠剤、並びに胃腸管の遠位領域における所定の部位でpH環境に応答してシサプリドを放出し、かつ親水性ポリマーのマトリックスに埋め込まれたシサプリド又はそれらの塩を含む所定の割合の錠剤を含み、該マトリックスはpH依存性ポリマーでコートされ、該製剤は2:1以下の定常状態条件下での $C_{max}/C_{min}$ 比を有する、前記徐放性シサプリド経口投与製剤。
2. 胃腸管の遠位領域でシサプリドを放出するミニ錠剤が、5.5-6.5の範囲のpHでシサプリドを放出する所定の割合のミニ錠剤及び6.5-7.5の範囲のpHでシサプリドを放出する所定の割合のミニ錠剤を含む、請求項1による製剤。
3. 即時放出ミニ錠剤、pH5.5-6.5応答性ミニ錠剤及びpH6.5-7.5応答性ミニ錠剤がそれぞれ2:3:4の比で存在する、請求項2に記載の製剤。
4. シサプリドが(L)-酒石酸シサプリドの形態にある、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の製剤。
5. 前記マトリックスの親水性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースの混合物から選択される、請求項1ないし4のいずれか1項に記載の製剤。
6. 前記pH依存性ポリマーがメタクリル酸及びメタクリル酸エステルの共重合体である、請求項2ないし5のいずれか1項に記載の製剤。
7. 前記ミニ錠剤がカプセル又はサシェイに収容されている、請求項1ないし6のいずれか1項による製剤。
8. 食物と共に投与した場合の $C_{max}$ の変化により測定した場合に食物効果が最小である、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の製剤。
9. 実質的に明細書に記載され、かつ例証される通りである、請求項1に記載の製剤。

## 【発明の詳細な説明】

徐放性シサプリドミニ錠剤製剤技術分野

本発明は、経口投与用の徐放性シサプリド製剤に関する。

背景技術

シサプリドは胃腸運動の刺激剤であって胃食道逆流症（GORD）の症状の軽減に用いられ、したがって、ガストロプロカイネティック（gastroprokinetic）剤として有効である。シサプリドはEP 0 076 530Bの主題である。

シサプリドは可溶性に乏しく、したがって、経口投与用の塩、例えば酒石酸塩、として投与することができ、あるいは、胃腸管において見出されるもののような水性環境におけるこの塩基の溶解度を高める方法で処方することができる。

W096/14070は粘稠性親水性ポリマーに埋め込まれた（L）-酒石酸シサプリドを含む長期放出性製剤に関し、このポリマーはシサプリドを等量のジアステレオマー塩形態（L）-酒石酸-（+）-シサプリド及び（L）-酒石酸-（-）-シサプリドを含むラセミ形態で放出し、これらの塩形態は等しい分解速度を有する。この親水性ポリマーは水性環境と接触することで膨潤して多孔性マトリックスを創出し、そこからシサプリドが徐々に放出される。

シサプリドは、現在、10mg又は20mgのシサプリドに相当する一水和物としてシサプリドを含む即時放出錠剤の形態で投与されている。その投与計画は（少なくとも初期には）10mgを1日に4回である。さらに、この薬物は食事の15分前に投与しなければならない。

1日1回の投与が可能であり、AUC（曲線下面積）の観点から現在の標準的処置（10mg、1日4回）と生物学的に同等であってその標準的処置の直接的な置き換えを可能にする、40mgのシサプリドを含むシサプリドの徐放性製剤が必要とされている。

さらに、その製剤からのシサプリドの放出速度は、ピークから谷への変動が最小である滑らかな血漿濃度対時間プロファイルを達成するようなものであるべきである。吸収プロファイルに対する食物の効果は、‘用量ダンピング(dose dump

ing)’の可能性がそうであるように、最小であるべきである。これらの特徴の全てを有する製剤は、標準的な処置に対して、その製剤の安全性及び耐容性の他に患者の受容性を高める。

#### 発明の開示

本発明は、1日1回投与に適する徐放性シサブリド経口投与製剤であって、該製剤はシサブリド又は有機酸とのそれらの塩を含有する複数のミニ錠剤を含み、かつシサブリドを胃腸管に沿って異なる部位で放出することが可能であり、該ミニ錠剤は所定の割合の即時放出錠剤、並びに胃腸管の遠位領域における所定の部位でpH環境に応答してシサブリドを放出し、かつ親水性ポリマーのマトリックスに埋め込まれたシサブリド又はそれらの塩を含む所定の割合の錠剤を含み、該マトリックスはpH依存性ポリマーでコートされ、該製剤は2:1以下の定常状態条件下でのC<sub>max</sub>/C<sub>min</sub>比を有する徐放性シサブリド経口投与製剤を提供する。

シサブリドの溶解度はpH依存性である。pHが高いほど溶解度は低下する。その結果、この薬物の溶解度、したがってシサブリドを含む製剤の溶解は胃腸管の遠位領域に行くほど低下し、これらの領域における吸収の大きな低下を生じる。

本発明による製剤は、これらの問題を、胃腸管全体にわたるシサブリド又はそれらの塩の連続的な放出を確実なものとするにより克服する。

シサブリドは比較的短い半減期を有する。したがって、1日1回投与の成功を可能にするため、徐放機構をその剤形に組み込まなければならない。本発明による製剤はそのような徐放機構を有し、以下に示されるようにシサブリド10mgを1日4回投与する投薬計画との生物学的同等性を達成する。

シサブリドはシサブリド塩基の形態で用いることができるが、好ましくは有機酸との塩が用いられる。製剤の他の成分と相互作用して実質的に平坦なin vivoの血漿プロファイルによって立証される2:1以下の定常状態条件下でのC<sub>max</sub>/C<sub>min</sub>を有する製剤を達成する、あらゆる適切な、薬学的に許容し得る有機酸を用いることができる。

好ましくは、胃腸管の遠位領域でシサブリドを放出するミニ錠剤は、5.5-6.5の範囲のpHでシサブリドを放出する所定の割合のミニ錠剤及び6.5-7.5の範囲の

pHでシサプリドを放出する所定の割合のミニ錠剤を含む。

さらに、好ましくは、即時放出ミニ錠剤、pH5.5-6.5応答性ミニ錠剤及びpH6.5-7.5応答性ミニ錠剤は2:3:4の比で存在する。

本発明に従って用いられる特に適切なシサプリドの塩は酒石酸シサプリドであり、これはシサプリド塩基に対するその優れた水溶性によるものである。特に適する酒石酸塩は(L)-酒石酸シサプリドである。

シサプリド塩基又はそれらの塩を親水性マトリックスポリマー又はそれらの混合物中に埋め込み、シサプリドを徐放する核を形成する。好ましいそのような親水性ポリマーには、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースの混合物が含まれる。

適切なヒドロキシプロピルメチルセルロースはMethocelの商標で販売されているもの、特にMethocel K100Mである。

適切なヒドロキシプロピルセルロースはKlucelの商標で販売されているもの、特にKlucel LFである。

さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースは約2:1の比で用いることが適切である。

即時放出錠剤は、典型的な錠剤化剤(tabletting agents)、例えば: Explotabの商標で販売されている型の崩壊剤; 希釈剤もしくは圧縮剤(compacting agent)、例えば、微結晶セルロース、特に、Avicelの商標で販売されている微結晶セルロース、例えば、Avicel pH101; 潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム; 及びグライダント(glidant)、例えば、Aerosilの商標で販売されているコロイド状二酸化ケイ素、例えば、Aerosil 200と共に、シサプリド又は前述の定義のそれらの塩からなる。

胃腸管の遠位領域でシサプリドを徐放するミニ錠剤はシサプリド又はそれらの塩の核を有し、この核は親水性ポリマー又は上述の型のそれらの混合物に埋め込まれており、これらはpH依存性ポリマーでコートされてpH応答性ミニ錠剤を形成する。

ここで用いられる、5.5-6.5もしくは6.5-7.5の範囲のpHでシサプリドを放出

するpH応答性ミニ錠剤は、好ましくは、そのpHでミニ錠剤からの必要とされるシサブリドの放出が生じるように、そのpH範囲で可溶性のポリマー、又は、その代わりに、その範囲でシサブリド及び水に浸透し得るポリマーでコートする。

ここで用いられる可溶性ポリマーという用語は、水溶性であるポリマー並びに指示されるpH範囲でシサブリド及び水に浸透し得るポリマーを含むように集合的に用いられる。

指示されるpH範囲でシサブリドのような可溶性に乏しい活性成分に自由に浸透し得る適切なポリマーは、Eudragitの商標で販売され、メタクリル酸及びメタクリル酸エステルの共重合体を含むポリマーである。

5.5—6.5のpH範囲における本発明によるpH応答性ミニ錠剤からのシサブリド又はそれらの塩の徐放に適するポリマーはEudragit Lである。

6.5—7.5のpH範囲における本発明によるpH応答性ミニ錠剤からのシサブリド又はそれらの塩の徐放に適するポリマーはEudragit Sである。

その代わりに、当業者は当該技術分野において公知の他の腸溶性ポリマー、例えば、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、シェラック、カルボキシメチルエチルセルロース又は酢酸フタル酸ポリビニル (Opadry Aqueous Enteric及びOpadry Entericの商標で販売) を用いることができる。

pH応答性ミニ錠剤の徐放性核は、そのpH応答性ミニ錠剤が形成されるように、望ましいpH依存性ポリマーを用いて通常の方法でコートする。コーティング溶液／懸濁液は、そのポリマーを、フタル酸ジエチルのような可塑剤、タルクのような粘着防止剤並びに有機溶媒もしくは有機溶媒と水との混合物のような溶媒もしくは溶媒の混合液と共に含むことが適切である。

コーティングは通常のコーティングパン又はAccela Cota 48 (Accela Cota 48は商標である) のような自動コーティングシステムにおいて行うことができる。

本発明によるミニ錠剤は所望の割合で経口投与用のカプセル又はサシェイに充填することが適切である。好ましくは、これらのミニ錠剤はカプセルに充填し、

これらのカプセルは軟もしくは硬ゼラチンで形成することができる。

本発明による製剤は、好ましくは、食物と共に投与したときのC<sub>max</sub>の変化により測定した場合に食物効果が最小である。

心血管合併症を誘発することがあるため、シサプリドの過剰血漿濃度は回避することが必要である。これらの合併症は、標準的な1日4回製剤を摂取する特定の患者が経験している。したがって、シサプリド製剤による用量ダンピングの可能性を回避する必要がある。食物にはシサプリドの吸収に対する増強効果があることが見出されている。

本発明による製剤は食物の存在によって崩壊することも損傷を受けることもなく、以下に述べるように変化する放出機構でもない。むしろ、本発明による製剤は、血漿濃度の変動が最小の滑らかな血漿プロファイルを有する。実施例2のC<sub>max</sub>に対するF比（絶食対摂食）は1.01であり、これは、この製剤に関してはC<sub>max</sub>に対する食物の影響がないことを示す。

#### 図面の簡単な説明

図1は、実施例1及び2において調製したミニ錠剤の配合物についてのin vitro溶解（放出%）対時間（時）のグラフであり；

図2は、基準に対する、実施例1及び2（絶食対摂食）において調製したミニ錠剤の配合物についての血漿濃度（ng/ml）対時間（時）のグラフであり；

図3は、実施例7の多粒子製剤の調製において用いられる工程の概要を示す処理流れ図であり；及び

図4は、実施例7に記載される製剤のin vitro溶解（放出%）対時間（時）のグラフである。

本発明を以下の実施例によりさらに説明する。

#### 発明の実施形態

これらの実施例において、用いられる全ての成分は、ベルギー国BeerseのJanssen Pharmaceutica N.V.から入手したシサプリド／酒石酸シサプリドを除いて、USP/EP標準物質であった。

#### 実施例1（比較）



A. 即時放出 (IR) 酒石酸シサプリド

IR酒石酸シサプリドミニ錠剤を以下の指示される量の成分から配合することにより形成し、22kgの配合物を形成した。

<u>成分</u>	<u>%</u>
酒石酸シサプリド	16.8
Explotab	10.0
Avicel pH101	71.2
Aerosil 200	1.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0

ステアリン酸マグネシウムを除く成分を45分間配合した。次に、ステアリン酸マグネシウムを添加し、配合を5分間継続した。次いで、この配合物をHorn-Noack打錠機において以下の仕様で打錠した。

パンチのデザイン：3.8mmの円形深凹面 (round deep concave)

パンチ数：27

カムのサイズ：6mm

目標硬度：50N

目標充填重量：35.48mg

プレス速度：70,000錠／時間

圧縮力の設定：1.80mm

加圧前の設定：6.00mm

これらの錠剤は1分未満で崩壊した。

B. Eudragit LコーティングIRミニ錠剤

A項に記載される通りに調製したIRミニ錠剤を以下の組成を有するコーティング懸濁液でコートした。

<u>材料</u>	<u>%</u>
Eudragit L 12.5	49.87
タルク	2.47
フタル酸ジエチル	1.27

イソプロピルアルコール	43.33
精製水	3.07

この懸濁液のバッチサイズは15kgであった。コーティング装置及び条件は以下の通りであった。

コーティング装置 : Accela Cota 10"

導入口温度 : 40.1°C

排出口温度 : 32.0-33.4°C

気圧 : 1.3バール

平均噴霧速度 : 約45g/分

コーティング濃度 : 15.07%、重量増加% - 300 g の試料を12.5%の重量増加で取り出した

塗布した12540 g のコーティング溶液は1251 g のコーティング固体に相当する

=実際の重量増加15.07%に対して理論的な重量増加13.90%

コーティング錠のバッチサイズは9kgであった。

12.5%重量増加したコーティングIR錠を、下記実施例4-6に記載される研究で用いられる製剤の調製のために選択した。

これらのコーティング錠は以下の崩壊を示した。

崩壊 :

錠剤はpH1.2で1時間後に原型のままである ;

錠剤はpH6.8で30分後に崩壊した。

### C. Eudragit SコーティングIRミニ錠剤

A項に記載される通りに調製したIRミニ錠剤を以下の組成を有するコーティング懸濁液でコートした。

材料	%
Eudragit S 12.5	49.86
タルク	2.46
フタル酸ジエチル	1.26

イソプロピルアルコール	43.33
精製水	3.06

この懸濁液のバッチサイズは16kgであった。コーティング装置及び条件は以下の通りであった。

コーティング装置 : Accela Cota 10"

導入口温度 : 32.4 - 43.0°C

排出口温度 : 29.4 - 35.6°C

気圧 : 1.3バール

平均噴霧速度 : 40g/分

コーティング濃度 : 14.36%の重量増加 - 300gの試料を8%の重量増加で取り出した

塗布した12290gのコーティング溶液は1223gのコーティング固体に相当する

=実際の重量増加14.36%に対して理論的な重量増加13.59%

コーティング錠のバッチサイズは9kgであった。

8%重量増加したコーティングIR錠を、下記実施例4-6に記載される研究で用いられる製剤の調製のために選択した。

これらのコーティング錠は以下の崩壊を示した。

崩壊 :

錠剤はpH1.2で1時間後に原型のままである ;

錠剤はpH6.8で1時間後に崩壊した。

D.

A、B及びC項に記載される通りに調製し、下記実施例4-6の研究において使用するために選択されたミニ錠剤を、それぞれ1 : 4 : 4の比で硬ゼラチンカプセルに充填した。

## 実施例2

### A. 即時放出 (IR) 酒石酸シサブリド

即時放出ミニ錠剤を実施例1, A項に記載される通りに調製した。

B. 酒石酸シサブリド徐放性 (SR) ミニ錠剤

酒石酸シサブリドSRミニ錠剤を以下の材料から指示される量で形成し、10kgの配合物サイズを形成した。

<u>材料</u>	<u>%</u>
酒石酸シサブリド	16.8
Methocel K100M	20.0
Klucel LF	10.0
Avicel pH101	51.2
Aerosil 200	1.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0

ステアリン酸マグネシウムを除く材料を45分間配合した。次に、ステアリン酸マグネシウムを添加し、配合を7分間継続した。次いで、この配合物をHorn—Noack打錠機において以下の仕様に従って打錠した。打錠の際に固着が生じる場合には、場合によってはさらに0.5%のステアリン酸マグネシウムを添加した後、配合物をさらに7分間再配合した。

パンチのデザイン：3.8mmの円形深凹面

パンチ数：27

カムのサイズ：6mm

目標硬度：50N

目標充填重量：34.64mg

プレス速度：70,000錠／時間

圧縮力の設定：1.80mm

加圧前の設定：5.1mm

このようにして調製したミニ錠剤の0.1N HCl中での崩壊は、パドルを50r.p.m.で用いて、以下の通りであった。

<u>時間 (時)</u>	<u>放出%</u>
0.5	20.48
1.0	29.64

2.0	42.09
3.0	51.40
4.0	60.55

#### C. Eudragit LコーティングSRミニ錠剤

B項に記載される通りに調製したSRミニ錠剤を以下の組成を有するコーティング懸濁液でコートした。

<u>材料</u>	<u>%</u>
Eudragit L 12.5	66.45
タルク	3.25
フタル酸ジエチル	1.65
イソプロピルアルコール	25.0
精製水	4.05

この懸濁液のバッチサイズは2kgであった。コーティング装置及び条件は以下の通りであった。

コーティング装置：Hi Cota (Hi Cotaは商標である)

導入口温度：60～82℃

排出口温度：30～32℃

気圧：1バール

噴霧速度：4g/分

コーティング濃度：20.85%の重量増加

コートしたもののバッチサイズは690gであった。

#### D. Eudragit SコーティングSRミニ錠剤

B項に記載される通りに調製したSRミニ錠剤を以下の組成を有するコーティング懸濁液でコートした。

<u>材料</u>	<u>%</u>
Eudragit S 12.5	49.90
タルク	2.45
フタル酸ジエチル	1.27

イソプロピルアルコール

43.3

精製水

3.05

この懸濁液のバッチサイズは2kgであった。コーティング装置及び条件は以下の通りであった。

コーティング装置：Hi-Cota

導入口温度：50-75℃

排出口温度：30-32℃

気圧：1kg/cm<sup>2</sup>

噴霧速度：3g/分

コーティング濃度：9.98%の重量増加

コートしたもののバッチサイズは630gであった。

E. A、C及びD項において調製し、下記実施例4-6の研究において使用するために選択されたミニ錠剤を、それぞれ2：3：4の比で硬ゼラチンカプセルに充填した。

### 実施例3

徐放性核を最適化するため、用いるMethocel及びステアリン酸マグネシウムの量に加えて配合時間を変化させることを除いて、実施例2Bを繰り返した。その実験的な設計は4×2<sup>2</sup>要素-12回稼働-2.5kgバッチであった。表1に示されるMethocel及びステアリン酸マグネシウム濃度並びにステアリン酸マグネシウム後配合時間により、満足のいくミニ錠剤が生じた。

表1

稼働番号	Methocel含有率	ステアリン酸マグ	ステアリン酸マグネシウム
		ネシウム	後配合時間
1	12%	1.25%	5分
2	12%	1.50%	5分
3	20%	1.25%	10分
4	16%	1.25%	5分
5	16%	1.50%	10分
6	12%	1.25%	10分
7	20%	1.50%	5分
8	16%	1.25%	10分
9	20%	1.25%	5分
10	20%	1.50%	10分
11	12%	1.50%	10分
12	16%	1.50%	5分

#### 実施例4

封入された、実施例1、D項（40mg）及び実施例2、E項（40mg）において調製した生成物のin vitro溶解を測定した。溶解条件の概要を表2に示す。

表2

条件	封入物
媒体	pH6.8 クエン酸／リン酸+0.5% SLS
装置	パドル
回転速度 (rpm)	50
検出	HPLC
波長 (nm)	220
温度 (℃)	37.0
容積 (ml)	900

SLS（ラウリル硫酸ナトリウム）はpH6.8でシサプリドを可溶化するのに必要であった。

結果を図1に示すが、ここで曲線a)は実施例1の生成物に対応し、曲線b)は実施例2の生成物に対応する。曲線b)が実質的に持続するものであり、有効な1日1回シサプリド製剤の基準を満たすものであることが認められるであろう。

#### 実施例5

20名のボランティアでの絶食／摂食研究及び5回のクロスオーバー（5 leg crossover）を、実施例1、D項（40mg）及び実施例2、E項（40mg）で調製した生成物を封入したものに対して、並びに基準、すなわちJanssen Pharmaceutica NVによってPrepulsidの商標で販売されている現行の1日4回製剤に対しても行った。結果を表3及び図2に示す。



表3  
シサブリード：統計解析

パラメータ	実施例1 絶食	実施例1 摂食	実施例2 絶食	実施例2 摂食	基準
Cmax	39.61 ± 9.45	74.43 ± 19.25	38.32 ± 10.20	38.62 ± 11.90	58.50 ± 13.51
Tmax	9.65 ± 6.69	7.42 ± 1.84	12.24 ± 10.26	14.65 ± 5.52	1.10 ± 0.31
AUC (0-48時間)	1051.35 ± 277.14	1184.71 ± 325.32	1107.12 ± 355.38	1149.46 ± 342.70	1182.02 ± 331.81
AUC (無限大)	1243.08 ± 362.23	1216.95 ± 338.47	1410.69 ± 599.05	1411.93 ± 560.16	1240.68 ± 360.25
F比 (無限大) (AUC <sub>試験</sub> /AUC <sub>基準</sub> )	1.03 ± 0.25	1.00 ± 0.25	1.13 ± 0.38	1.15 ± 0.35	-

図2において、曲線a) は絶食条件下で投与された場合の実施例1の生成物に対応し；曲線b) は摂食条件下で投与された場合の実施例1の生成物に対応し；曲線c) は絶食条件下で投与された場合の実施例2の生成物に対応し；曲線d) は摂食

条件下で投与された実施例2の生成物に対応し；及び曲線e)は基準に対応する。

実施例2の生成物は顕著な食物効果は何も示さなかった、すなわち、Cmax濃度が絶食及び摂食条件下で匹敵していたことが観察される。他方、実施例1の生成物は、摂食条件下の間ほぼ2倍のCmaxを示した。

また、実施例2の生成物のプロファイルは非常に平坦であり、2〜24時間の期間にわたってピーク対谷比が非常に小さい。

#### 実施例6

実施例1及び2の生成物並びに基準 (Prepulsid) を比較する定常状態生体研究を行った。結果を表4に示す。

表4

パラメータ	実施例1	実施例2	基準
Cmax <sub>ss</sub>	91.82 ± 18.64	62.01 ± 10.81	71.73 ± 12.77
Tmax <sub>ss</sub>	5.17 ± 2.62	1.53 ± 0.70	1.08 ± 0.35
AUC <sub>0-24ss</sub>	1230.17 ± 258.15	998.91 ± 218.72	1160.68 ± 268.46
FSS <sub>(0-24時間)</sub> (AUC <sub>試験</sub> /AUC <sub>基準</sub> )	1.07 ± 0.09	0.88 ± 0.16	-

これらのデータは、実施例2が、一回投与後に加えて定常状態でも、基準Prepulsidと生物学的に同等であることを示す。

#### 実施例7 (比較)

さらなる生体研究において、基準生成物Prepulsidを幾つかの多粒子剤形、すなわち、徐放性ビーズ又はペレットと比較した。これらのビーズの生体適合性が基準と比較したときに非常に低いことが見出された。

i) ビーズ単独からなる生成物並びにii) 8:1の比のビーズ及び実施例1、A項と同様に調製したIRミニ錠剤からなる生成物を用いて研究を行った。それぞれの生成物を硬ゼラチンカプセル (サイズ00) に充填した。

徐放性ビーズは以下の材料から指示される量で形成した。

材料	mg／カプセル
酒石酸シサプリド	52.92
Kollidon 30 (Kollidonは商標である)	5.30
タルク	20.21
ノンパレイユ種子 (1-2mm)	65.91
Ethocel 7 cps (Ethocelは商標である)	0.89
イソプロピルアルコール	N/A
Aerosil 200	1.35
硬ゼラチンカプセル (サイズ0)	97.46

イソプロピルアルコールは最終生成物中には存在しなかったが、塗布及びタイミング溶液 (timing solutions) に用いた。

この生体研究において用いられる2種類の生成物の調製で実施される工程の概要を示す処理流れ図を図3に示す。

上述のように、調製品i) は、40mgのシサプリドと等価の徐放性ビーズを含むサイズ00の不透明白色ゼラチンカプセルであった。これらの徐放性ビーズは、表5の生成物e) に相当する5.25%の水準までコートした。

表5

生成物	時間 (時間)									
	0.17	0.33	0.5	1	2	4	5	8	12	16
コートなし	73.00	78.94	80.74	83.09	86.46	90.92	94.24	96.59	100.35	101.41
a - 4.25%	24.52	37.88	46.54	60.49	74.86	89.01	95.47	98.61	101.14	102.09
b - 4.5%	20.43	30.35	36.89	48.14	60.70	75.45	83.70	88.62	94.31	97.48
c - 4.75%	16.84	25.14	30.70	40.80	53.30	68.44	77.86	83.87	91.26	96.38
d - 5%	10.02	15.34	18.84	26.00	34.55	46.46	55.12	61.54	70.10	75.92
e - 5.25%	9.28	14.79	18.51	25.46	34.86	48.39	57.97	65.28	75.58	82.72

表5には、コーティングなしのビーズ (a) に加えて4.25%(b)、4.5%(c)、4.75%(d)、5.0% (e) 及び5.25% (f) のレベルまでコートされたビーズの溶解データが含まれている。これらのコーティング水準の全ては望ましいin vitro放出プロフィールを示すことが見出された。これらの結果を図4にも示す。

図4において、曲線a) はコーティングなしのビーズに対応し；曲線b) は4.25%のレベルまでコートしたビーズに対応し；曲線c) は4.5%のレベルまでコートしたビーズに対応し；曲線d) は4.75%のレベルまでコートしたビーズに対応し；曲線e) は5.0%のレベルまでコートしたビーズに対応し；及び曲線f) は5.25%のレベルまでコートしたビーズに対応する。

調製品ii) は、40mgのシサブリドと等価の、実施例1、A項において調製した即時放出ミニ錠剤及び腸溶性コーティング徐放性ビーズからなるものであった。IRミニ錠剤は4.44mgのシサブリドと等価であり、腸溶性コーティングSRビーズは35.56mgのシサブリドと等価であった。この腸溶性コーティングビーズは、速度制御ポリマー（製剤c、表5）で4.75%までコートした後、さらに約5%のEudragit LでコートしたSRビーズであった。

調製品ii) は、40mgのシサブリドと等価の、実施例1、A項において調製した即時放出ミニ錠剤及び腸溶性コーティング徐放性ビーズからなるものであった。IRミニ錠剤は4.44mgのシサブリドと等価であり、腸溶性コーティングSRビーズは35.56mgのシサブリドと等価であった。この腸溶性コーティングビーズは、速度制御ポリマー（製剤c、表5）で4.75%までコートした後、さらに約5%のEudragit LでコートしたSRビーズであった。

上に示されるように、製剤i) 及びii) の各々の生体適合性は非常に低く、基準（Prepulsid）に対するF比は0.1-0.3の範囲であった。この生体研究により、ビーズ化／ペレット製剤はシサブリドの1日1回投与には適さない剤形であることが示される。

【図1】

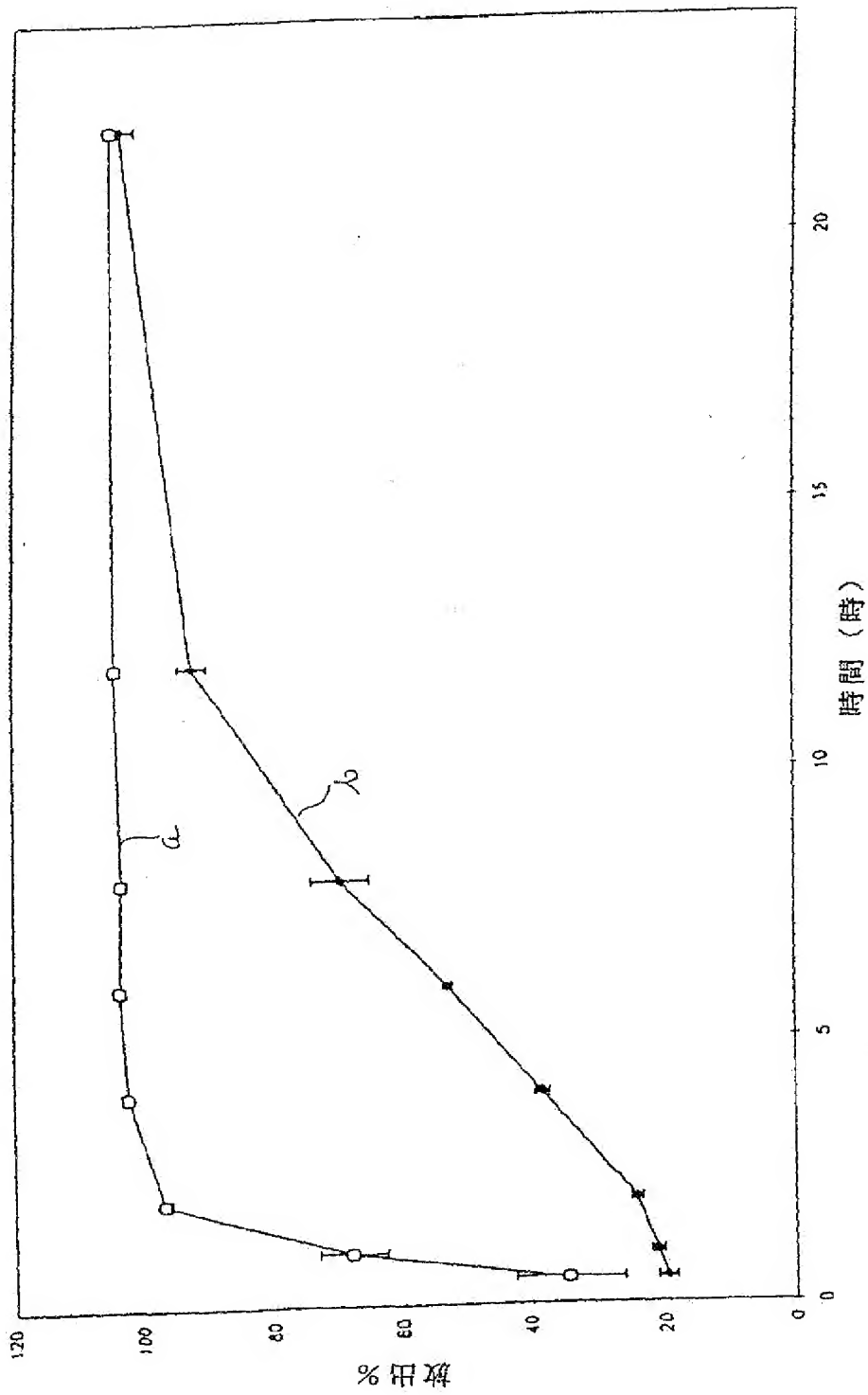


Fig. 1

【図2】

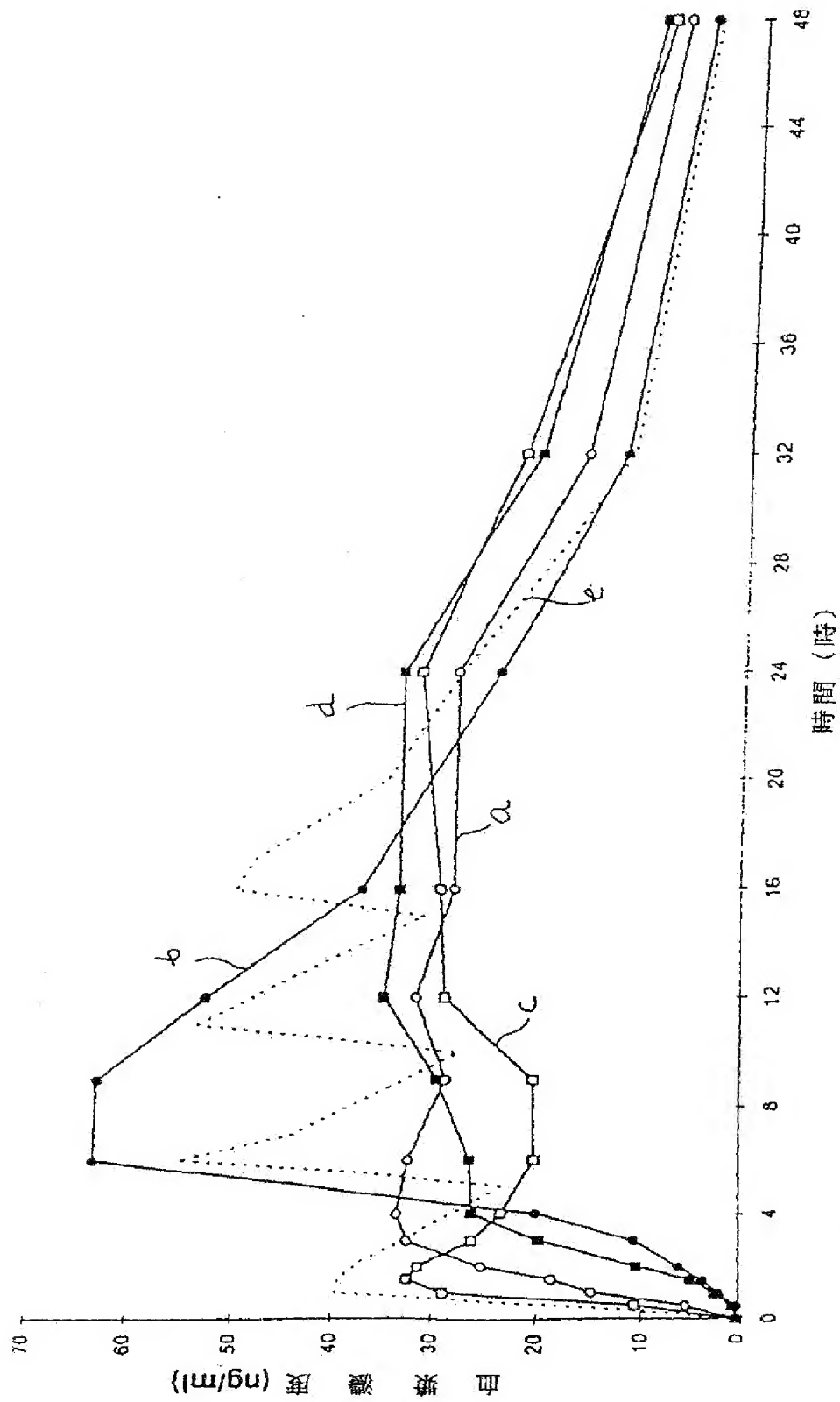


Fig. 2

【図3】

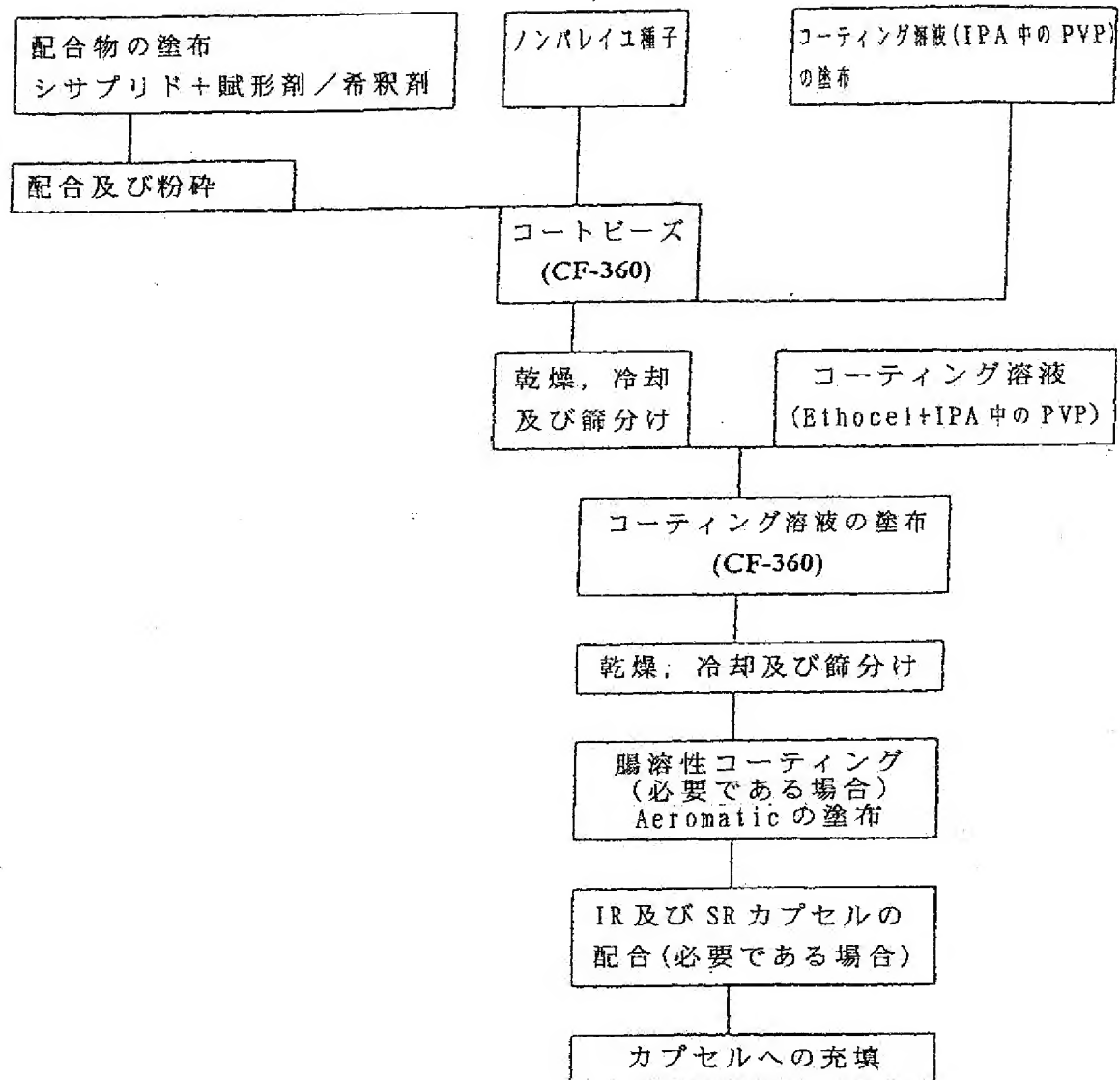


Fig. 3



【図4】

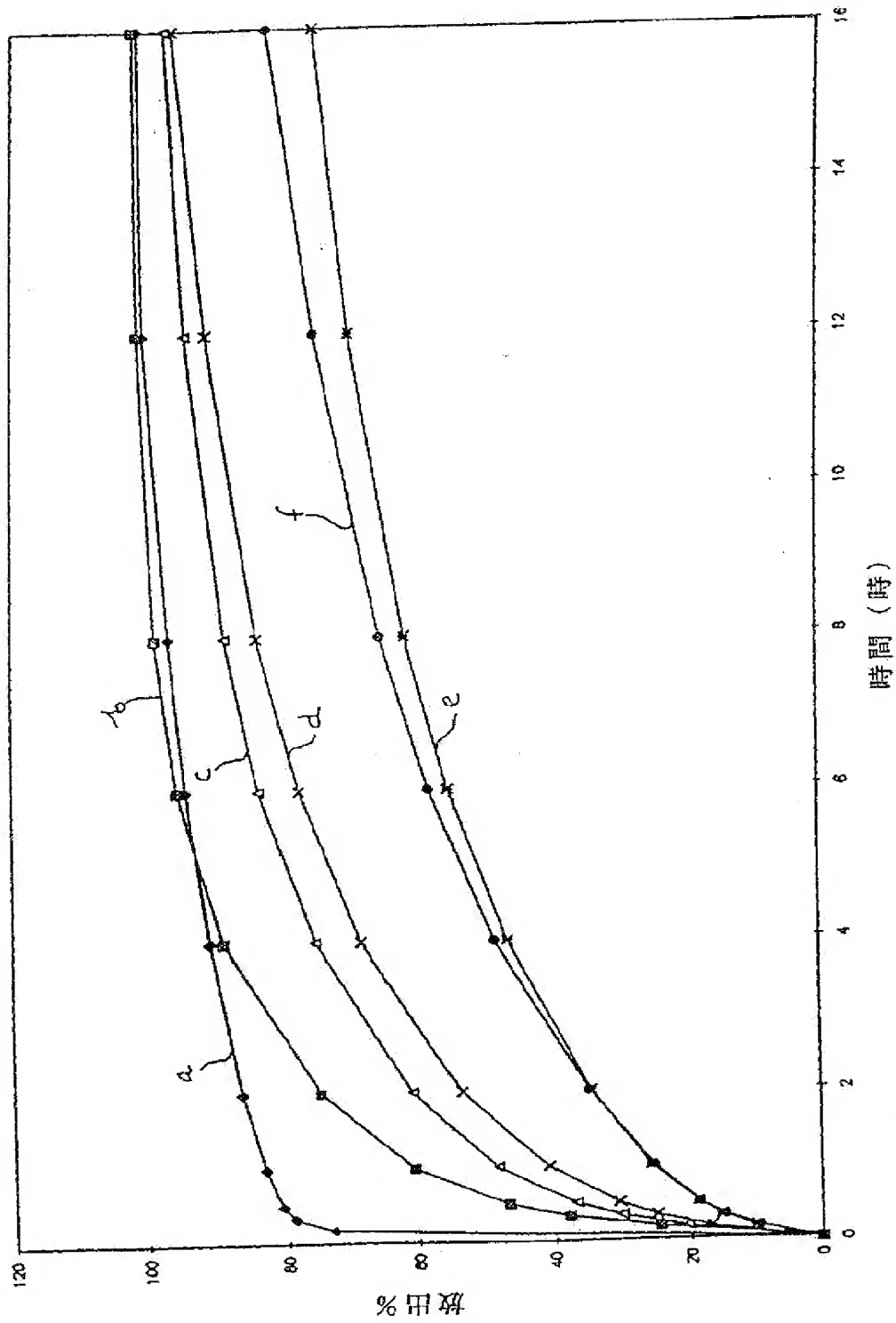


Fig. 4

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K31/445 A61K9/48		International Application No. PCT/IE 97/00084
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 14070 A (JANSSEN) 17 May 1996 cited in the application see claims see page 4, line 13 - line 22 see examples	1-9
Y,P	WO 97 02017 A (ELAN) 23 January 1997 see claims 1,2,12-21	1-9
Y,P	WO 97 20562 A (JANSSEN) 12 June 1997 see the whole document	1-9
Y,P	EP 0 803 251 A (JANSSEN) 29 October 1997 see claims 1,2,4,7,8,13,16,20-28 see page 6, line 43 - line 46 see page 7, line 6 - line 11	1-9
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  14 July 1998		Date of mailing of the international search report  22/07/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2, NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31651 eponl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Scarponi, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/IE 97/00064

## C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 076 530 A (JANSSEN) 13 April 1983 cited in the application see claims 1,5-10 see page 38, line 5 - page 39, line 21 -----	1-9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IE 97/00084

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9614070 A	17-05-1996	AU 3844795 A	31-05-1996
		BG 101401 A	30-12-1997
		BR 9509565 A	16-09-1997
		CZ 9701244 A	13-08-1997
		EP 0789572 A	20-08-1997
		FI 971856 A	30-04-1997
		HR 950539 A	31-08-1997
		JP 9511760 T	25-11-1997
		NO 971832 A	21-04-1997
		PL 319948 A	01-09-1997
		SK 54297 A	08-10-1997
WO 9702017 A	23-01-1997	AU 6239496 A	05-02-1997
		EP 0836475 A	22-04-1998
		NO 975872 A	03-03-1998
WO 9720562 A	12-06-1997	AU 1096697 A	27-06-1997
EP 803251 A	29-10-1997	AU 2290497 A	12-11-1997
		CA 2201264 A	23-10-1997
		WO 9739744 A	30-10-1997
EP 76530 A	13-04-1983	AU 553845 B	31-07-1986
		AU 8892582 A	14-04-1983
		BG 41820 A	14-08-1987
		CA 1183847 A	12-03-1985
		CZ 8206821 A	14-06-1995
		CY 1445 A	10-03-1989
		DK 435182 A,B,	02-04-1983
		FI 823348 A,B,	02-04-1983
		HK 81188 A	14-10-1988
		HR 930478 B	30-06-1997
		JP 58090552 A	30-05-1983
		KE 3828 A	02-12-1988
		LU 88217 A	03-02-1994
		PH 25704 A	18-09-1991
		PT 75634 B	26-07-1985
		SI 8212190 A	30-06-1995
		SK 682182 A	05-02-1997
		US 4962115 A	09-10-1990

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IE 97/00084

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 76530	A	US 5057525 A	15-10-1991
		US 5137896 A	11-08-1992
		ZA 8207194 A	30-05-1984
		LT 44693 R	15-07-1993
		SU 1593569 A	15-09-1990

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW